

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-534816

(P2004-534816A)

(43) 公表日 平成16年11月18日(2004.11.18)

(51) Int.C1. <sup>7</sup>	F 1	テーマコード(参考)
C07D 209/16	C07D 209/16	4C086
A61K 31/4045	A61K 31/4045	4C204
A61P 1/00	A61P 1/00	
A61P 9/00	A61P 9/00	
A61P 9/12	A61P 9/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-506898 (P2003-506898)	(71) 出願人	591043248 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル マチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル ・アチオニ SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUN ITE SOCIETA PER AZI ONI イタリアOO144ローマ、ビアレ・シャ ケスペアレ47番
(86) (22) 出願日	平成14年6月17日 (2002.6.17)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月18日 (2003.12.18)	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(86) 國際出願番号	PCT/IT2002/000398		
(87) 國際公開番号	W02003/000252		
(87) 國際公開日	平成15年1月3日 (2003.1.3)		
(31) 優先権主張番号	RM01A000356		
(32) 優先日	平成13年6月21日 (2001.6.21)		
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT<sub>6</sub>および/または5-HT<sub>7</sub>セロトニン受容体のリガンドとして使用される5-ハロ-トリプタミン誘導体

## (57) 【要約】

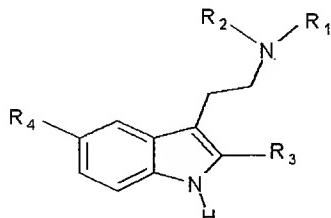
式(I)の化合物：(I) [式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであっても異なっていてもよく、Hまたは直鎖状または分枝鎖状C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル；R<sub>3</sub>=直鎖状または分枝鎖状C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル；R<sub>4</sub>=ハロゲン] および医薬上許容されるその塩は、5-HT<sub>6</sub>および/または5-HT<sub>7</sub>セロトニン作動性受容体のリガンドとして使用される薬物の調製における活性成分として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物および医薬上許容されるその塩の、5-HT<sub>6</sub>および/または5-HT<sub>7</sub>セロトニン作動性受容体のリガンドとして有用な薬物の調製のための使用。

## 【化 1】



(I)

10

[式中：R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同じであっても異なっていてもよく、HまたはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>直鎖状または分枝鎖状アルキル；

R<sub>3</sub>=C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>直鎖状または分枝鎖状アルキル；

R<sub>4</sub>=ハロゲン]。

## 【請求項 2】

20

該薬物がセロトニンレベル不足に関連する神経系疾患、心血管系および消化管を含む全身性疾患の治療に用いられる、請求項1に記載の使用。

## 【請求項 3】

該薬物が高血圧の治療に有用である、請求項2に記載の使用。

## 【請求項 4】

該薬物が過敏性大腸症候群の治療に有用である、請求項2に記載の使用。

## 【請求項 5】

該薬物が、偏頭痛、抑鬱、高血圧、精神病およびサーファンジアリズム（覚醒/睡眠周期およびメラトニン合成）の脱同期化および/または喪失から起こる症状の治療に有用である、請求項1に記載の使用。

30

## 【請求項 6】

該薬物が5-HT<sub>6</sub>セロトニン作動性受容体のリガンドであり、抑鬱、気分障害、精神病、統合失調症、運動障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病の治療に有用である、請求項1に記載の使用。

## 【請求項 7】

式(I)の化合物であってR<sub>1</sub>がR<sub>2</sub>と同じである請求項1に記載の使用。

## 【請求項 8】

式(I)の化合物であってR<sub>3</sub>がメチルでありR<sub>4</sub>がブロモまたはクロロである請求項1または4に記載の使用。

## 【請求項 9】

40

式(I)の化合物であってR<sub>4</sub>がブロモである請求項1または5に記載の使用。

## 【請求項 10】

式(I)の化合物が5-ブロモ-2-メチル-N,N-ジメチルトリプタミンである請求項9に記載の使用。

## 【請求項 11】

式(I)の化合物であってR<sub>4</sub>がクロロである請求項1または6に記載の使用。

## 【請求項 12】

式(I)の化合物が5-クロロ-2-メチル-N,N-ジメチルトリプタミンまたは5-クロロ-2-エチル-N,N-ジメチルトリプタミンである請求項11に記載の使用。

## 【請求項 13】

50

該薬物が 5-HT<sub>7</sub> セロトニン作動性受容体のリガンドとして有用である請求項 9 に記載の使用。

**【請求項 14】**

該薬物が 5-HT<sub>6</sub> セロトニン作動性受容体のリガンドとして有用である請求項 11 または 12 に記載の使用。

**【請求項 15】**

抑鬱、偏頭痛および高血圧の治療に有用であって、特に個体の学習プロセスを補助または向上させ、精神疲労、抑鬱および睡眠障害をもたらすヒトの生物的リズムの脱同期化に対する薬物の調製のための請求項 13 に記載の使用。

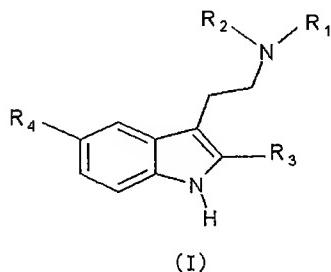
**【請求項 16】**

抑鬱、気分障害、精神病、統合失調症、運動障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病の治療に有用な薬物の調製のための請求項 14 に記載の使用。

**【請求項 17】**

式 (I) の化合物および医薬上許容されるその塩

**【化 2】**



10

20

30

[式中 : R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は同じであっても異なっていてもよい H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ;

R<sub>3</sub> = C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ;

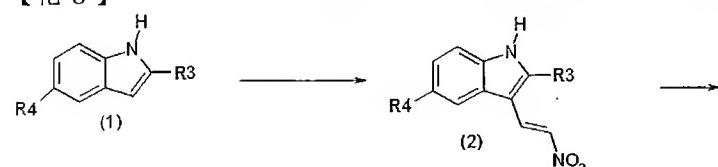
R<sub>4</sub> = ハロゲン ,

ただし、R<sub>4</sub> がフルオロ、クロロまたはブロモ、R<sub>3</sub> がメチルの場合、同じであっても異なるあってもよい R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は H またはメチルではない]。

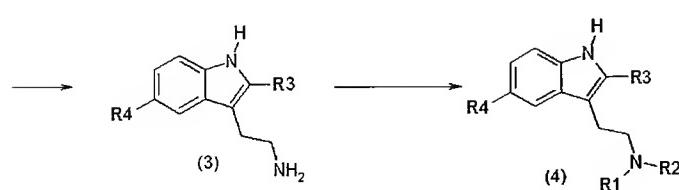
**【請求項 18】**

以下のスキームに従う、請求項 17 に記載の化合物の調製方法。

**【化 3】**



40



**【請求項 19】**

50

請求項 17 に記載の化合物の薬物としての使用。

【請求項 20】

活性成分として少なくとも 1 つの請求項 17 に記載の化合物を、医薬上許容される媒体および／または賦形剤と混合して含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書において記載する本発明は、5-HT<sub>6</sub> および／または 5-HT<sub>7</sub> セロトニン受容体のリガンドとして有用な 5-ハロゲン化トリプタミン誘導体、その調製方法、その薬物としての使用、特にセロトニンレベル不足に伴う神経系疾患、心血管系、消化管を含む全身性疾患の治療薬としての使用、およびそれを含む医薬組成物に関する。 10

【背景技術】

【0002】

最近の 10 年以上にわたる分子クローニングによって、14 のセロトニンサブタイプが見出され、これらは 7 つのサブファミリーに分類された。セロトニン受容体のこのように大きな多重度は、5-HT 系の進化年数の直接的結果であると示唆されている。リガンド依存性イオンチャンネルである 5-HT<sub>3</sub> 受容体を除き、これら受容体はすべて、G-タンパク質に介されるエフェクター機能に結び付けられる受容体の大きなクラスに属するセロトニン受容体スーパーファミリーのメンバーである (Gerhardt, C.C. et al., Brain Res. 746:207-219, 1997; Hoyer, D. et al., Neuropharmacol. 36:419-428, 1997)。 20

【0003】

1994 年に、5-HT<sub>6</sub> セロトニン受容体がブタの核尾状核および小脳膜において発見された。それ以来、5-HT<sub>6</sub> セロトニン受容体は、嗅結節、前頭および嗅内皮質、側坐核、線条体、海馬および小脳の分子層において観察されてきた。5-HT<sub>6</sub> セロトニン受容体はほぼもっぱら脳および 5-HT 突起領域 (projection fields) に存在し、縫線核の 5-HT ニューロンには存在しないようであり、これは 5-HT<sub>6</sub> 受容体がおそらくシナプス後作用を有している可能性があることを示唆している。さらに 5-HT<sub>6</sub> 受容体は G-タンパク質スーパーファミリーのメンバーであり、アデニル酸シクラーゼセカンドメッセンジャー系に積極的に連動していることが見出された。 30

【0004】

5-HT<sub>6</sub> 受容体に結合したセロトニンは、アデニル酸シクラーゼ酵素の活性化を誘導し、同時に細胞内 cAMP レベルが上昇する。5-HT<sub>6</sub> セロトニン受容体の最近の発見により 5-HT<sub>6</sub> - 選択的リガンドに対する研究が刺激され、該新規な受容体サブファミリーの特異性およびその独自の確かな臨床的重要性が立証された。実際、多くの精神賦活剤 (抗うつ薬、抗精神病薬) が、5-HT<sub>6</sub> に対して高いアフィニティーを有することが知られているが、選択性が無く (Monsma, F.J. et al., Molecular Pharmacology 43:320-327, 1993; Roth, B.L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 268: 1403-1410; 1994) 5-HT<sub>6</sub> 受容体は中枢神経系におけるコリン作動性神経伝達を調節している可能性がある。さらに、線条体における GABA - 含有ニューロンおよび海馬のグルタミン酸 - 含有ニューロンに見られる 5-HT<sub>6</sub> 受容体は、内因性セロトニン作用を媒介していると示唆されている。したがって 5-HT<sub>6</sub> 受容体に対するリガンドは以下の疾患の治療に有用である可能性がある：運動障害、抑鬱、不安、気分障害、記憶障害、ハンチントン病、パーキンソン病およびアルツハイマー病 (Branchek, T.A. and Blackburn, T.P., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40: 319-34, 2000)。 40

【0005】

5-HT<sub>7</sub> セロトニン受容体は、いくつかのげっ歯類およびヒトの組織において同定された。ラットの脳において、5-HT<sub>7</sub> 受容体は視床下部、視床および海馬に特に高分布しているようであり、大脳皮質、線条体、嗅球および嗅結節においては、5-HT<sub>7</sub> 受容体 RNA レベルは低いことが観察された。5-HT<sub>7</sub> 受容体 RNA の存在は脳に限定されているわけではなく、末梢組織 (脾臓、胃、腸、心臓、冠動脈) においても見られる。 50

5-HT<sub>7</sub>受容体は、アデニル酸シクラーゼ酵素系に機能的に連関している。薬理学的なインビトロでの証拠により、5-HT<sub>7</sub>受容体刺激の後に細胞内cAMPレベルが上昇することが立証された。5-HT<sub>6</sub>セロトニン受容体と同様には、5-HT<sub>7</sub>受容体の臨床的価値は現在知られていない (Sleight, A.J., Boess, F.G., Bourson, A., Sibley, D.R., Monsma, F.J., 1997 *DN&P* 10 (4):214-224)。5-HT<sub>7</sub>受容体は、血圧を調節する機構に関与している可能性があると示唆されている。5-HT<sub>7</sub>受容体の血管での高分布および5-HT<sub>7</sub>受容体へのセロトニンの結合に続く血管拡張を示す薬理学的なデータは、5-HT<sub>7</sub>リガンドの血圧降下薬としての利用を示唆する (Martin, G.R. and Wilson R., (1995) *British J. Pharmacol.* 114: 383P)。さらに、視床下部において豊富に存在する5-HT<sub>7</sub>受容体は、中枢神経系における自発的ニューロン電気的活性のサークadiアンリズムの制御に関与していることが以前に立証されている (Lowenberg, T.N. et al., *Neuron* (1993) 11:449-58)。

10

## 【0006】

したがって、5-HT<sub>7</sub>リガンドは、特にその脱同期化が睡眠障害を引き起こすような睡眠周期などのサークadiアンリズムによって調節される多くのプロセスの調節剤である可能性がある。他の証拠により、5-HT<sub>7</sub>受容体が抑鬱の原因および治療に関与している可能性があることが示された。ラットの視床下部における5-HT<sub>7</sub>受容体結合部位が、抗うつ薬であるフルオキセチンによる慢性治療の後のダウンレギュレーションを規定するという観察は、この治療効能を支持する (Sleight, A.J. et al., *Mol. Pharm.* (1996), 47: 99-103)。抑鬱と、利用可能な神経伝達物質の不足または主にノルアドレナリン作動性および／またはセロトニン作動性受容体系の低感度 (subresponsivity) を関連付ける、神経伝達物質調節不全 (disregulation) 仮説の従来からの徹底した考えは、最近、生物的リズム調節の障害を含むように拡大している。リズム維持の効率の障害またはリズム脱同期化は、精神疲労および抑鬱につながると示唆されている (Goodwin F.K., Wirz-Jus tice A., Wehr T.A., 1982. In Costa Ragni (eds.), *Typical and atypical antidepressant: Clinical practical*)。

20

## 【0007】

メラトニンは一般にサークadiアン機能の主要な調節物質であると考えられているが、セロトニンも重要な役割を果たしており、特に視床下部の視交差上核における、5-HT<sub>1a</sub>、5-HT<sub>1b</sub>、5-HT<sub>2a</sub>、5-HT<sub>7</sub>サブタイプに作用する (Van Den Pol, A.N., Dudek, F.E., (1993) *Neurosciencce* 56:793-811; Mullins, U.L., et al., (1999): *Neuropsychopharmacology* 21, (3) 352-367)。

30

## 【0008】

分布密度は異なるものの注意および学習プロセスに機能的に関連する脳領域（海馬、前頭皮質）において5-HT<sub>6</sub>および5-HT<sub>7</sub>受容体部位が同時に局在しており、両受容体に対する刺激の後のこれら受容体の部分における細胞内cAMPレベルを上昇させる同じ能力により、5-HT<sub>6</sub>および5-HT<sub>7</sub>受容体の両方に結合する薬剤は個体の習得および学習プロセスの基礎となる神経可塑性機構を調節する可能性があると示唆されている。

## 【0009】

40

5-HT<sub>6</sub>および5-HT<sub>7</sub>受容体に対して同時にアフィニティーを有するリガンドは、認知プロセスの改善が要求される病状において治療上の用途を有する可能性がある (Mene se, A., (1999) *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 23 (8):1111-25)。

## 【0010】

最近の証拠により、過敏性大腸症候群の治療における5-HT<sub>7</sub>-リガンドの使用可能性が示唆された。胃の運動性低下はこの症候群の病態生理機構の基礎となる機構の1つであると考えられており、いまだに注目されている治療標的である。実際、新規な運動促進剤の開発には5-HT<sub>4</sub>受容体リガンドが含まれる（テガセロド (tegaserod)、プルカロプリド (prucalopride)）。予備的証拠に刺激され、5-HT<sub>7</sub>受容体リガンドの研究の興味が上記の治療標的に向けられるようになった (De Ponti, F., Tonini, M., (2001) *D rugs*, 61 (3):317-332)。実際、5-HT<sub>7</sub>受容体が平滑筋弛緩を媒介するという観察、

50

および、 $5 - \text{HT}_7$  結合部位が腸組織に局在しているということにより、 $5 - \text{HT}_7$  受容体リガンドの治療的有用性が示唆される。

#### 【0011】

現在、 $5 - \text{HT}_6$  受容体に対してアフィニティーを有する化合物は様々な化学的分類に属することが確認されている。例えば、欧州特許第0815861号および欧州特許第0930302号(Hoffmann-La Roche)には、スルホンアミドおよびベンゾスルホナート誘導体が上記受容体に対する選択的リガンドであると記載されている;国際特許出願第WO98/27058号(SmithKline Beecham)には、カルボキシアミドインドール誘導体が $5 - \text{HT}_6$  受容体アンタゴニストであると記載されており、国際特許出願第WO98/27081号およびWO99/42465号(SmithKline Beecham)および米国特許第6187805号(Merck Sharp and Dohme)には、特にスルホンアミド誘導体が記載されている;国際特許出願第WO00/12623号(SmithKline Beecham)には、スルホナートおよびスルホンアミド誘導体が記載されている;国際特許出願第WO00/37452号(Merck Patent)には、スルホニルオキサゾリルアミンが記載されている;国際特許出願第WO00/63203号および米国特許第6133287号(Allelix Bio-pharmaceutical Inc.)には、ピペリジノインドールが $5 - \text{HT}_6$  アンタゴニストとして作用することが記載されている。

10

#### 【0012】

トリプタミン誘導体は数々の薬理学的用途を有することがよく知られている。国際特許出願第WO97/06140号には、そのメラトニン障害に関連する疾患の治療のための使用が記載されている;国際特許出願第WO97/46525号およびWO98/23587号には、 $5 - \text{HT}_{1D}$  受容体の選択的リガンドであることおよびその偏頭痛の治療における使用が記載されている;国際特許出願第WO97/48680号には血管収縮の治療について記載されている;国際特許出願第WO98/06695号には皮膚治療について記載されている;国際特許出願第WO98/47868号には、 $5 - \text{HT}_1$  受容体の様々なサブタイプの併合活性アンタゴニストについて記載されている;国際特許出願第WO00/11619号には、 $5 - \text{HT}_{2A}$  受容体の選択的アンタゴニストであるとして記載されている;国際特許出願第WO99/51576号には、セロトニン作動性系に関連する神経疾患の治療について記載されている;国際特許出願第WO99/54301号には、抗菌薬であることが記載されている;国際特許出願第WO00/37441号には、心血管性疾患、虚血性疾患、寄生虫病、炎症性疾患、神経変性疾患、筋障害および鐸形赤血球貧血症の治療について記載されている;国際特許出願第WO00/78716号およびWO00/44721号には、アドレナリン作動性系に対する活性薬剤であると記載されている。

20

#### 【0013】

$5 - \text{HT}_6$  の他のセロトニン作動性受容体に対する活性についてその他のトリプタミン誘導体が注目されている。例えば、国際特許出願第WO95/14004号、WO95/24200号、WO96/26922号、WO96/26923号、WO97/13512号、WO99/51576号、欧州特許第1023898号および国際特許出願第WO00/52002号が挙げられる。

30

#### 【0014】

$5 - \text{HT}_6$  受容体に対する特異的活性を有する化合物に関しては、国際特許出願第WO99/47516号(Slassi et. al.)に、3位がアルキルピロリジンで置換された1-アシルまたは1-スルホニルインドールであって $5 - \text{HT}_6$  受容体に対してアフィニティーを有するものが記載されている。国際特許出願第WO99/65906号(Allelix Biopharmaceuticals Inc.)には、インドール残基に結合した二環式ピペリジンおよびピペラジンが $5 - \text{HT}_6$  受容体の阻害剤として開示されている。

40

#### 【0015】

国際特許出願第WO00/34242号(Virginia Commonwealth University)には、 $5 - \text{HT}_6$  受容体に対するアフィニティーおよび選択性が高いセロトニン誘導体が開示され

50

ている。国際特許出願第WO00/63203号（Allelix Bio-pharmaceuticals Inc.）には、3位がピペリジンで置換されている1-アシルまたは1-スルホニルインドールであって、5-HT<sub>6</sub>受容体に対してアフィニティーを有するものが開示されている。

【0016】

5-HT<sub>7</sub>受容体については、国際特許出願第WO00/37082号（SmithKline Beecham）に、WO97/29097号、WO98/48681号およびWO97/49695号において記載された5-HT<sub>7</sub>受容体アンタゴニストの、虚血現象に起因する神経変性症の治療のための使用が開示されている；欧州特許第0998923号（BASF）には、虚血、特に梗塞の予防における5-HT<sub>7</sub>受容体アンタゴニストの使用が開示されている；国際特許出願第WO99/54303号およびWO98/00400号（Meiji）には、精神疾患および循環性疾患の治療のためのテトラヒドロベンズインドールが開示されている。

10

【0017】

（発明の概要）

本発明は、5-HT<sub>6</sub>および／または5-HT<sub>7</sub>セロトニン受容体に対するアフィニティーを有するトリプタミン・ベースのリガンドに関する。治療的観点からこれらの薬剤は、セロトニンレベル不足に関する神経系疾患、心臓循環(cardiocirculatory)系(高血圧)および消化管(過敏性大腸症候群)を含む全身性疾患の治療に用いることができる。

【0018】

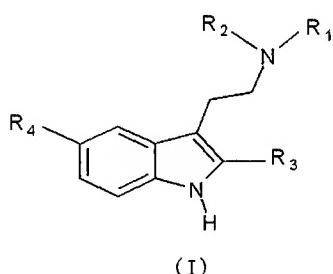
中枢神経系の多くの疾患は、セロトニン受容体と特異的に相互作用しうる薬剤の使用によって効果的に治療されることが知られており、このため、偏頭痛、抑鬱、高血圧、精神病および精神疲労、睡眠障害およびその他のサーカディアンリズムの脱同期化に由来する効果の治療に該試薬が臨床的に認められている。

20

【0019】

このたび、式(I)の化合物が5-HT<sub>6</sub>および／または5-HT<sub>7</sub>受容体に対してアフィニティーを有することが見出された。

【化1】



30

[式中：R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同じであっても異なっていてもよい、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>直鎖状または分枝鎖状アルキル；

R<sub>3</sub>=C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>直鎖状または分枝鎖状アルキル；

40

R<sub>4</sub>=ハロゲン]。

【0020】

したがって、本発明の目的は上記式(I)の化合物および医薬上許容されるその塩の、5-HT<sub>6</sub>および／または5-HT<sub>7</sub>セロトニン作動性受容体のリガンドとして有用な薬物の調製のための使用であり、これは特にセロトニンレベル不足に関する神経系疾患、心臓循環系、特に高血圧；消化管、特に過敏性大腸症候群を含む全身性疾患の治療に有用である。

【0021】

本発明の別の目的は、R<sub>4</sub>がフルオロ、クロロまたはブロモであって、R<sub>3</sub>がメチルまたはエチルであって、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、同じであっても異なっていてもよい水素およびメ

50

チルである化合物を除く、式(I)の新規化合物；該式(I)の新規化合物の調製方法、その薬物としての使用、特にセロトニンレベル不足に関する神経系疾患、心血管系、特に高血圧；消化管、特に過敏性大腸症候群を含む全身性疾患の治療薬としての使用、および該化合物を活性成分として含有する医薬組成物である。

## 【0022】

## (発明の詳細な説明)

式(I)の化合物において、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルの語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびすべての可能性のある異性体を意味し、好ましくはメチルおよびエチルである。

## 【0023】

ハロゲンとは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味し、好ましくはクロロおよびブロモである。

10

## 【0024】

式(I)の化合物のなかで、第一の好ましいグループは、基R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が同一であって、特にメチルである化合物である。

## 【0025】

第二の好ましいグループは、R<sub>3</sub>が先に定義したアルキル、特にメチルまたはエチルであって、R<sub>4</sub>がクロロである化合物である。R<sub>4</sub>がクロロである式(I)の化合物は5-HT<sub>6</sub>セロトニン受容体に対して選択的アフィニティーを有するため5-HT<sub>6</sub>のリガンドとして有用な薬物、例えば、抑鬱、気分障害、精神病、統合失調症、運動障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病の治療薬の調製に有用である。

20

## 【0026】

第三の好適なグループは、R<sub>3</sub>が先に定義したアルキル、特にメチルであって、R<sub>4</sub>がブロモである式(I)の化合物である。

## 【0027】

特に、R<sub>4</sub>がブロモである場合、該分子は5-HT<sub>7</sub>受容体サブタイプに対するアフィニティーも有する。

30

## 【0028】

この特性により、該化合物は、抑鬱、偏頭痛、高血圧の治療に用いられ、特に個体の学習プロセスの向上によって、生物学的リズムの脱同期化およびそれに由来する多くの変化（精神疲労、抑鬱、睡眠障害）に対抗する。

## 【0029】

特に好ましい化合物は、5-ブロモ-2-メチル-N,N-ジメチルトリプタミン(ST1938)、5-クロロ-2-エチル-N,N-ジメチルトリプタミン(ST2253)および5-クロロ-2-メチル-N,N-ジメチルトリプタミン(ST1936)である。

## 【0030】

式(I)の化合物であって、R<sub>3</sub>がメチル、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が同じであっても異なるてもよい水素およびメチルである化合物は、Chapman, N.B. et al., J. Chem. Soc. 1965; 1424-1428に記載されている。

40

## 【0031】

本発明による化合物は、下記のスキームにおいて例示した方法によって調製することができ、これは類似の化合物について文献において報告された手順にしたがうものである(Spadoni, G. et al., J. Med. Chem., 1993;36(25): 4069-74)。

## 【0032】

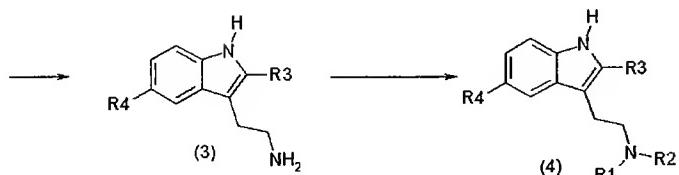
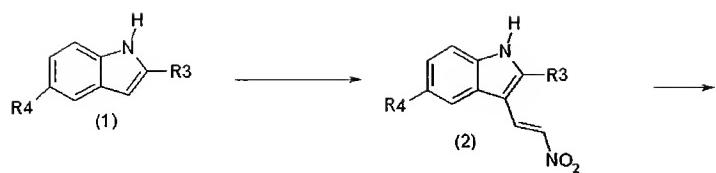
当業者であれば、上記式(I)の所望の最終生成物に関する適切な開始化合物、対応する試薬および反応条件を選択することができるであろう。

## 【0033】

本発明による方法は、以下のスキーム1にしたがって行われる。

## 【化2】

50



#### 【0034】

開始化合物、5-ハロー-2-アルキルインドールは市販されており、J. Med. Chem. 19 93、36、4069に記載の方法と同様にして調製することができるが、JOC 1994、59、6372-6 377も参照されたい。

#### 【0035】

式(1)の化合物を市販されている1-ジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと反応させる。モル比は重要ではなく、一例として、たとえ異なる式(1)の最終生成物に関して一方または他方が過剰になると予想されるとしても便宜に等モル量の化合物を反応させればよい。反応はトリフルオロ酢酸中で、使用される試薬、その濃度および溶媒に応じて選択される温度および時間で行なう。好ましくは反応は低温で行なうとよく、例えば0℃から、反応条件に適合し、二次生成物または分解が無いか量的に少ないような温度まで、数分から数時間の反応時間で行なうとよい。

#### 【0036】

所望の場合、化合物(2)を当業者に知られた常套技術によって反応媒体から単離し、二トロ基のとなりのエーテル二重結合の還元を行なって、対応する飽和誘導体(3)を得る。反応条件に関して考慮すべきことは当業者であればここまで記載によって理解できるであろう。

#### 【0037】

最終段階により、一级アミノ基をR<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>についての定義に記載した基によって官能基付与する。これは文献、例えば、J. Org. Chem. 37、1673-1674 (1972)に記載の常套方法によって行なう。

#### 【0038】

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

#### 【実施例1】

#### 【0039】

(E)-5-ブロモ-2-メチル-3-(2-ニトロエテニル)-1H-インドール攪拌し、0℃に冷却した5mLのトリフルオロ酢酸中の0.58gの1-(ジメチルアミン)-2-ニトロエチレン(5mmol)の溶液に、1.05g(5mmol)の5-ブロモ-2-メチルインドールを添加し、その結果得られた混合物を放置して室温で窒素下で30分間反応させた。反応混合物を次いで冷水浴中に入れた。水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を混合し、次いで飽和炭酸水素塩溶液および水で洗浄し、最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で除去し、個体の橙色の残渣を得、これを酢酸エチル-エーテル混合物に懸濁してろ過した。

#### 【0040】

収率：89%

30

20

30

40

50

R f = 0.3 (シクロヘキサン/EtOAc : 1)

M. p. : 196-198°C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.59 (s, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 13.2Hz), 8.06 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 13.2Hz)

EIMS: m/z 280, 282 (M<sup>+</sup>), 154 (100)

#### 【0041】

5-ブロモ-2-メチルトリプタミン塩酸塩

25mLの無水THF中のニトロエテニルインドール(2) (1.7g, 6mmol)の溶液を、0°Cで窒素下で、THF (6.5mL)中のLiAlH<sub>4</sub> (1.2g, 36mmol)の懸濁液に滴下し、その結果得られた混合物を室温で5時間攪拌した。0°Cまで冷却後、過剰のLiAlH<sub>4</sub>を注意深く水を添加することによって破壊し、その結果得られた懸濁液をセライトでろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を2N HClで酸性とし、次いで水と酢酸エチルに分配した。次いで水相を6N NaOHでアルカリ性にし、酢酸エチルで3回抽出した。混合有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果得られた遊離アミンを次いで無水メタノール中のHCl溶液の添加により塩酸塩に変換した。塩を次いで酢酸エチル中の結晶化によって精製した。

#### 【0042】

収率: 69%.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.33 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H, J = 1, 9およびJ = 8, 3Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8, 3Hz), 7.65 (d, 1H, J = 1, 5Hz), 7.94 (br, s, 3H), 11.15 (s, 1H), 7.94 (br, s, 3H), 11.15 (s, 1H)

#### 【0043】

5-ブロモ-2-メチル-N,N-ジメチルトリプタミン (ST1938)

16mLのMeOH中のHCHOの40%溶液 (0.95mL)を、5-ブロモ-2-メチルトリプタミン (0.8g, 3.16mmol)、AcOH (0.47mL)およびNaCNBH<sub>4</sub> (0.35g)の攪拌溶液に滴下した。これを攪拌下で室温で2.5時間反応させた; 5mLのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の飽和水溶液を次いで添加した; メタノールを減圧下で蒸発させ、水相を酢酸エチルで抽出した。

#### 【0044】

有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下での溶媒の蒸発後、橙色油を得、これをシリカゲルでのろ過および続くジクロロメタン-ヘキサンからの結晶化により精製した。

#### 【0045】

収率: 56%

M. p. : 135-136°C

Rf = 0.52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TEA 9:0, 4:0, 4)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.35 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J = 8, 5Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1, 6およびJ = 8, 5Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1, 6Hz), 7.95 (br, s, 1H)

EIMS: m/z 280, 282 (M<sup>+</sup>), 222, 224 (100)

#### 【実施例2】

#### 【0046】

上記のスキームおよび実施例により記載された方法にしたがって、以下の化合物を調製した:

#### 【0047】

(E)-5-クロロ-2-メチル-3-(2-ニトロエテニル)-1H-インドール

橙色固体

10

20

30

40

50

収率：85%；

M.p. 191–193°C

<sup>1</sup>H NMR (200MHz、(アセトン-d<sub>6</sub>) : δ 2, 6.8 (s, 3H)、7, 2.1 (dd, 1H, J = 1, 9.5およびJ = 8, 5Hz)、7, 5 (d, 1H, J = 8, 5Hz)、7, 8.5 (d, 1H, J = 13, 3Hz)、7, 8.6 (d, 1H, J = 1, 9.5Hz)、8, 3.0 (d, 1H, J = 13, 3Hz)；EIMS : m/z 236 (M<sup>+</sup>)、154 (100)

#### 【0048】

5-クロロ-2-メチルトリプタミン塩酸塩

ベージュ色固体結晶をEtOH/Et<sub>2</sub>Oから沈殿させた。

10

収率：72%

<sup>1</sup>H NMR (200MHz、(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2, 3.3 (s, 3H)、6, 9.7 (dd, 1H, J = 1, 9およびJ = 8, 3Hz)、7, 2.5 (d, 1H, J = 8, 3Hz)、7, 5.2 (d, 1H, J = 1, 5Hz)、8, 0.3 (br, s, 3H)、1.1, 1.5 (s, 1H)

#### 【0049】

5-クロロ-2-メチル-N,N-ジメチルトリプタミン (ST1936)

白色固体；

収率：75%；

M.p. = 126–127°C

20

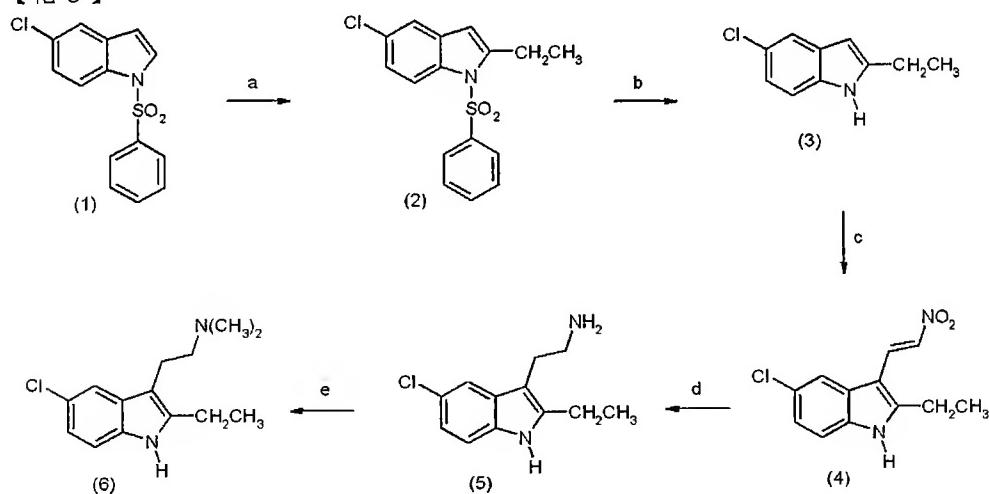
<sup>1</sup>H NMR (200MHz、CDCl<sub>3</sub>) : δ 2, 3.5 (s, 6H)、2, 3.8 (s, 3H)、2, 4.4–2, 5.2 (m, 2H)、2, 7.9–2, 8.7 (m, 2H)、7, 0.5 (d, 1H, J = 1, 9およびJ = 8, 6Hz)、7, 1.7 (d, 1H, J = 8, 2Hz)、7, 4.5 (d, 1H, J = 1, 9Hz)、7, 8.6 (br, s, 1H)

EIMS : m/z 236 (M<sup>+</sup>)、178 (100)

#### 【実施例3】

#### 【0050】

#### 【化3】



#### 【0051】

試薬：(a) t-BuLi, THF, -20°C; EtI, -78°Cから室温、2時間；(b) 2N NaOH、MeOH、還流、40時間；(c) 1-(ジメチルアミノ)-2-エトロエチレン、TFA、0°C、0, 5時間；(d) LiAlH<sub>4</sub>、THF、室温、6時間；(e) NaCNBH<sub>3</sub>、40%、HCHO、MeOH、AcOH、室温、2, 5時間。

#### 【0052】

N-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロ-2-エチルインドール (2)

50

t-BuLi (ペンタン中 1.7 M 溶液、3.7 mL) を THF (35 mL) 中の N-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロインドール (1) (J. Org. Chem. 1981, 46, 3859) (1.5 g, 5.14 mmol) の溶液に -70 °C で窒素雰囲気下で滴下した。混合物を 15 分間攪拌し、20 分以上かけて室温まで昇温し、-70 °C に冷却し、そして乾燥 THF (5 mL) 中のヨー化エチル溶液 (0.84 mL, 10.5 mmol) で処理した。混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、室温まで昇温させ、2 時間攪拌し、氷 (15 g) および NH<sub>4</sub>Cl 鮑和水溶液に注ぎ、エーテル (3 x 20 mL) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル、8:2) および酢酸エチル/シクロヘキサンからの結晶化によって精製した。

10

## 【0053】

収率：80%

M. p. : 108 °C (dec.)

<sup>1</sup>H NMR (MHz, ) (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.33 (t, 3H)、3.01 (q, 2H)、6.35 (s, 1H)、7.23 (dd, 1H)、7.39-7.74 (m, 6H)、8.11 (d, 1H)

EIMS: m/z 319 (M<sup>+</sup>) ; 178, 143 (100%)

## 【0054】

5-クロロ-2-エチルインドール (3)

2 (1.3 g, 4.07 mmol)、2N NaOH (12 mL)、および MeOH (6.2 mL) の混合物を 40 時間還流した。有機溶媒を蒸発させ、残った残渣を EtOAc で抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧下で蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル、8:2) およびエーテル/シクロヘキサンからの結晶化によって精製した。

20

## 【0055】

M. p. = 89 °C

収率 90%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (t, 3H)、2.79 (q, 2H)、6.19 (s, 1H)、7.06 (dd, 1H)、7.21 (d, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.92 (br s, 1H)

30

EIMS: m/z 179 (M<sup>+</sup>) ; 164 (100%)

## 【0056】

(E)-5-クロロ-2-エチル-3-(2-ニトロエテニル)-1H-インドール (4)

インドール 3 (5 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) 中の 1-(ジメチルアミノ)-2-ニトロエチレン (0.58 g, 5 mmol) の攪拌冰冷溶液に添加した。混合物を室温で N<sub>2</sub> 下で 0.5 時間攪拌し、氷水に注いだ。水溶液を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を NaHCO<sub>3</sub> 鮑和溶液、そして水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> での乾燥後、溶媒を減圧下で蒸発させて粗橙色固体を得、これを EtOAc-Et<sub>2</sub>O 混合物に懸濁してろ過するかあるいはシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた (シクロヘキサン/EtOAc、1:1、溶出液)。

40

## 【0057】

収率：89%

M. p. : 188 °C dec.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (t, 3H)、3.02 (q, 2H)、7.21-7.34 (m, 2H)、7.68 (m, 1H)、7.72 (d, 1H)、8.3 (d, 1H)、8.68 (br s, 1H)

EIMS: m/z 250 (M<sup>+</sup>)、203, 188 (100%)

## 【0058】

5-クロロ-2-エチルトリプタミン (5)

50

乾燥 THF (25 mL) 中のニトロエテニルインドール 4 (6 mmol) の溶液を、窒素下で乾燥 THF (65 mL) 中の LiAlH<sub>4</sub> (1.2 g, 36 mmol) の攪拌氷冷懸濁液に少しづつ添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。0°Cに冷却した後、未反応の LiAlH<sub>4</sub> を水を注意深く添加することによって破壊した。その結果得られた混合物をセライト（登録商標）パッドでろ過した；ろ液を減圧下で濃縮し、次いで2N HClで酸性にし、水と酢酸エチルに分配した。水相を6N NaOHでアルカリ性にし、次いでEtOAcで3回抽出した；混合有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧下で濃縮して粗油性アミンを得た。

## 【0059】

(油) ; EIMS : m/z 222 (M<sup>+</sup>) ; 192 (100), 177

10

## 【0060】

5-クロロ-2-エチル-N, N-ジメチルトリプタミン (6) (ST2253) MeOH (16 mL) 中の40%HCHO (0.95 mL) を、(5) (3.16 mmol)、AcOH (0.47 mL) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.35 g) の攪拌冷却 (0°C) 溶液に滴下した。その結果得られた混合物を25°Cで2.5時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液 (5 mL) を添加し、MeOHを減圧下で除去し、水相をEtOAcで抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>での乾燥後、溶媒を減圧下で蒸発させて粗残渣を得、これをシリカゲルでのろ過によって精製した。

## 【0061】

(非晶質固体) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.3 (t, 3H) ; 2.42 (s, 6H) ; 2.55 (m, 2H) ; 2.83 (m, 4H) ; 7.06 (dd, 1H) ; 7.19 (d, 1H), 7.45 (m, 1H) ; 7.88 (br s, 1H)  
EIMS : m/z 250 (M<sup>+</sup>) ; 192, 177, 58 (100)

20

## 【0062】

本発明による化合物は、5-HT<sub>6</sub>および/または5-HT<sub>7</sub>セロトニン作動性受容体のリガンドである；それゆえ薬物、特にセロトニンレベル不足が関連する神経系疾患、心臓循環系（高血圧）、消化管（過敏性大腸症候群）を含む全身性疾患の治療用の薬物として有用である。

## 【0063】

本発明の化合物によって治療される疾患としては以下のものが例示される：偏頭痛、抑鬱、高血圧、精神病およびその他のサーカディアンリズム（覚醒/睡眠周期、メラトニン合成）の脱同期化および/または喪失によってもたらされる機能変化に関するプロセス。

30

## 【0064】

式(I)の化合物であって、R<sub>3</sub>がメチルでありR<sub>4</sub>がブロモまたはクロロであり、そして特にR<sub>4</sub>がブロモであるような好適な式(I)の化合物のグループの1つでは、該分子は5-HT<sub>7</sub>受容体サブタイプに対するアフィニティーを有する。この特性により、ST1938と称される化合物の使用が、抑鬱、偏頭痛および高血圧の治療、特に個人の学習プロセスを促進および向上させる場合や、精神疲労、抑鬱および睡眠障害をもたらすヒトの生物学的リズムの脱同期化に対抗する場合に推奨される。

## 【0065】

5-HT<sub>6</sub>受容体に対する結合の阻害は、公表された方法にしたがって測定した (Monsma, F.J. et al., Molecular Pharm., 1993, 43:320-327)。結合アッセイを、放射性リガンドとして [<sup>3</sup>H]-LSD (リゼルギン酸ジエチルアミド) を用い、ラット5-HT<sub>6</sub>を安定にトランスフェクトしたHEK293（ヒト胎児由来腎臓細胞）を用いて行なった。予め、各化合物をDMSOに溶解して10 mMのストック溶液を調製し、次いでH<sub>2</sub>Oに溶解して最終濃度0.1 mMとした。段階希釈の後、8種類の濃度 (10 μMから0.001 nM) を二連で用いて競合曲線を得、これによって各被験化合物の5-HT<sub>6</sub>受容体に対する結合アフィニティーを評価した。用いた実験条件は、2 nM [<sup>3</sup>H]-LSD、非特異的結合を測定するための100 μMセロトニンクレアチニン硫酸塩、各サンプルの37°Cでの60分間のインキュベーションであった。インキュベーション後、膜を迅速に

40

50

グラスファイバーフィルター (GF/B、Packard) により減圧下でろ過した。結合した放射能をシンチレーションカウンター (Topcount、Packard) によって測定し、この際液体シンチレーション混合物 (Microscint 0、Packard) を用いた。各化合物についての  $IC_{50}$  を、Hill式曲線フィッティングを利用して競合曲線の非線型回帰分析によって決定した。次いでこれらの値を用いて阻害定数 ( $K_i$ ) の値を算出し、これによって各被験化合物の  $5-HT_6$  受容体に対するアフィニティーが表される。 $K_i$  値はCheng Prusoff式によって規定された： $K_i = IC_{50} / 1 + ([L] / K_d)$  (ここで  $IC_{50}$  値は、特異的放射性リガンドを受容体から 50 % 置換する被験化合物の濃度 (nM) であり、[L] はアッセイにおける特異的放射性リガンドの濃度であり、そして  $K_d$  は放射性リガンドの受容体に対するアフィニティーである)。

10

## 【0066】

$5-HT_7$  受容体に対する物質のアフィニティーを測定するために置換実験を、公表された方法 (Shen, Y. et al.. (1993) Journal Biological Chemistry 268: 18220-18204) にしたがって行なった。試験を行なうために、ヒト  $5-HT_7$  受容体を安定にトランスクレクトされた CHO 細胞 (ヒト卵巣細胞) および放射性リガンドとして [ $^3H$ ] - LSD (4 nM) を用いた。その他の実験条件は、非特異的リガンドとして  $10 \mu M$  セロトニン、各サンプルの  $22^\circ C$  での 120 分間のインキュベーションであった。それぞれの被験化合物について 8 種類の濃度 ( $10^{-5} M$  から  $10^{-12} M$ ) で二連で実験し、完全な競合曲線を得た。各化合物を予め DMSO に溶解しておき  $10^{-3} M$  のストック溶液を得、そして  $H_2O$  に溶解して最終濃度を  $10^{-5} M$  とした。各被験化合物の結合反応を、グラスファイバーフィルター (GF/B、Packard) により減圧下で迅速にろ過して停止させた。フィルターを数回氷冷バッファーで洗浄した。結合した放射能を液体シンチレーション混合物 (Microscint 0、Packard) を用いてシンチレーションカウンター (Topcount、Packard) によって測定した。上記のように、各競合曲線の非線型回帰分析により  $IC_{50}$  値を決定し、 $K_i$  値をCheng Prusoff式 ( $K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$ ) により算出した。

20

## 【0067】

表 1 において、各被験化合物の  $5-HT_6$  および  $5-HT_7$  結合アフィニティー値を報告する。

## 【0068】

30

【表 1】

5-HT<sub>6</sub> および 5-HT<sub>7</sub>に対するアフィニティー

化合物	$5-HT_6$		$5-HT_7$	
	$IC_{50}$ (nM)	$K_i$ (nM)	$IC_{50}$ (nM)	$K_i$ (nM)
ST 1936	62	31	527	168
ST 1938	62	32	158	47
ST 2253	52	26	>1000 nM	>1000 nM
セロトニン	171	87	0.64	0.19

## 【0069】

ST 1936、ST 1938、ST 2253 は、ラット組換え  $5-HT_6$  受容体に対して高いアフィニティーを示した。さらに、それらの結合アフィニティーはセロトニンについて観察されたものよりも高かった。

40

## 【0070】

これらの化合物のなかで、ST 1938 と称されるものは、ヒト組換え  $5-HT_7$  受容体に対しても最も高いアフィニティーを示したが、ST 1936 および ST 2253 はそれぞれ中程度および無視可能なアフィニティーを示した。

## 【0071】

選択した化合物についてその  $5-HT_6$  受容体に対する結合の特異性を判定した。予めその他のセロトニン部位に対する結合アフィニティーを評価した。

## 【0072】

50

表2において、選択した化合物のいくつかのセロトニンサブタイプに対するアフィニティー値 ( $K_i$ 、nM) を示す。

【0073】

【表2】

	アフィニティー ( $K_i$ , nM)				
	ST 1936	ST 1938	ST 2253	参照化合物	
5-HT <sub>6</sub>	31	32	26	セロトニン	171
5-HT <sub>7</sub>	168	47	>1μM	セロトニン	0,19
5-HT <sub>1a</sub>	>1μM	947	1μM	8-OH-DPAT	3
5-HT <sub>1b</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	セロトニン	15,4
5-HT <sub>1d</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	セロトニン	1,41
5-HT <sub>2a</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	ケタンセリン	0,93
5-HT <sub>2b</sub>	>1μM	154	84	セロトニン	16
5-HT <sub>2c</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	メスレルギン	0,56
5-HT <sub>3</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	MDL72222	10,3
5-HT <sub>4</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	セロトニン	57,5
5-HT <sub>5a</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	セロトニン	156
5-HTトランスポーター	>1μM	>1μM	>1μM	ジメリジン	9,28

10

20

【0074】

化合物 ST 1936 および ST 2253 は選択的に、5-HT<sub>6</sub> 受容体に結合することができる事が示される。さらに、他の神経伝達物質に関するいくつかの受容体に対する結合アフィニティーを評価した後に、ST 1936 および ST 2253 の 5-HT<sub>6</sub> 受容体結合特異性を調べた。

【0075】

ST 1936 および ST 2253 について 23 の部位で調査した。それらの受容体のほとんどにおいて選択した化合物は無視可能なアフィニティーしか示さなかった。特に ST 1936 および ST 2253 のアフィニティー値は以下の受容体については 1000 nM 程度またはそれより大であった：アルファ<sub>1a</sub> およびベータ<sub>1</sub> アドレナリン作動性；D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、D<sub>5</sub> ドーパミン作動性；NMDA、ムスカリリン性（非選択的）；Nニューロン性（ $\alpha$ -BGT-X-sens.）、Nニューロン性（ $\alpha$ -BGT-X-in sens.）ニコチン性、H<sub>1</sub> ヒスタミン作動性、オピエート（非選択的）、バソプレッシンのV<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub>、V<sub>2</sub>、メラトニンのML<sub>1</sub> およびML<sub>2</sub>、NAトランスポーター、DAトランスポーター。さらに、化合物 ST 1936 および ST 2253 はそれぞれ 53 nM および 69 nM の中程度のアフィニティーを、アルファ<sub>1b</sub> アドレナリン作動性受容体について示した。しかし選択した化合物のアルファ<sub>1b</sub> 受容体に対する相互作用能は、5-HT<sub>6</sub> 受容体について評価されたものの約 2 分の 1 および 3 分の 1 であった。これらすべてのデータは、化合物 ST 1936 および ST 2253 が 5-HT<sub>6</sub> 受容体に対して選択的アフィニティーを有することを示すものであった。

30

40

【0076】

5-HT<sub>6</sub> および 5-HT<sub>7</sub> セロトニン受容体に対して混合した活性を示すようである ST 1938 と称される選択した化合物については、以下の部位に対して無視可能なアフィニティー ( $K_i > 1000$  nM) を示した：H<sub>1</sub>；NMDA；PCP；ムスカリリン性受容体；ニコチン性受容体、オピエート；バソプレッシン V<sub>1</sub> および V<sub>2</sub>；D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、D<sub>5</sub>；DAトランスポーター、NAトランスポーター。

【0077】

50

本発明のさらなる目的は、活性成分として少なくとも1つの式(I)の化合物を、単独でまたは1または複数のその他の式(I)の化合物とともに含有するか、あるいは該1または複数の式(I)の化合物とその他の本明細書において記載した疾患の治療に用いられる活性成分と組合せて、別々の投与形態または併合療法に適した形態で含有する医薬組成物に関する。その他の活性成分としては例えば、5-HT<sub>6</sub>および/または5-HT<sub>7</sub>セロトニン作動性受容体に対して活性を有する他の化合物が挙げられる。本発明による活性成分は薬学分野で通常用いられる適切な媒体および/または賦形剤と混合すればよく、媒体および/または賦形剤としては例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, latest editionに記載のものが挙げられる。本発明による組成物は治療的に有効な量の活性成分を含むものである。投与用量は、当業者、例えば臨床医または医師によって、治療される疾患のタイプや患者の状態、あるいはその他の活性成分の投与に応じて決定される。

10

#### 【0078】

医薬組成物の例としては、経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下、経皮投与用のものが挙げられる。

#### 【0079】

この目的に好適な医薬組成物としては、丸剤、硬または軟カプセル剤、散剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、即時溶解組成物用の固体形態のものが挙げられる。非経口投与用組成物としては、注射可能な形態、例えば筋肉内、静脈内、皮下の、溶液、懸濁液および乳濁液の形態のものが挙げられる。リポソーム製剤も挙げられる。活性成分の徐放形態も含まれ、適当な被覆物質でコーティングされたもの、マイクロカプセルに入れられた粉末、シクロデキストリン複合体などの経口投与用のもの、および、皮下使用またはインプラントとしての使用のためなどの持効性製剤も含まれる。

20

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(10) International Publication Number  
WO 03/000252 A1(51) International Patent Classification\*: A61K 31/405,  
C07D 209/16, A61P 1/00, 9/00

PCT

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Rilunite S.p.A., Via  
Pontina Km. 30, 400 (IT).

(21) International Application Number: PCT/IT02/00398

(74) Agents: SPADARO, Marco et al.; Viale del Paroli, 160,

(22) International Filing Date: 17 June 2002 (17.06.2002)

I-00197 Roma (IT).

(25) Filing Language:

English

(B1) Designated States (national): AT, AG, AI, AM, AT, AI,

(26) Publication Language:

English

A2, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

(30) Priority Data: RM01/A000356 21 June 2001 (21.06.2001) IT

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,

(71) Applicant (for all designated States except US):

GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KE, KR, KZ, LC,

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE  
RILUNITE S.P.A. (IT/IT); Viale Shakespeare, 47, I-00144  
Roma (IT).

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

(72) Inventors; and

MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RI, SD, SE, SG,

(75) Inventors/Applicants (for US only): DI CESARE,  
Maria, Assunta (IT/IT); Sigma-Tau Industrie Farmaceu-  
tiche Rilunite S.p.A., Via Pontina Km. 30, 400, I-00040  
Pomezia (IT), MINETTI, Patrizia (IT/IT); Sigma-Tau  
Industrie Farmaceutiche Rilunite S.p.A., Via  
Pontina Km. 30, 400 (IT), TARZIA, Giorgio (IT/IT);  
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Rilunite S.p.A., Via  
Pontina Km. 30, 400 (IT), SPADONI, Gilberto (IT/IT);SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, HA, HG, HS, HZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, HG, YM, ZW),  
Bahrain patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RI, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NI, SN, TD, TG).Published:  
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/000252 A1

(54) Title: 5-HALO-TRYPTAMINE DERIVATIVES USED AS LIGANDS OF THE 5-HT<sub>1</sub> AND/OR 5-HT<sub>3</sub> SEROTONIN RE-  
CEPTORS(57) Abstract: Compounds of Formula (I): (I), wherein: R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> either the same or different, are H or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alkyl; R<sub>3</sub> = linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sub>4</sub> = halogen, and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful as active ingredients  
in the preparation of medicaments used as ligands of the 5-HT<sub>1</sub> and/or 5-HT<sub>3</sub> serotoninergic receptors.

5-halo-tryptamine derivatives used as ligands of the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors

The invention described herein relates to 5-halogenated tryptamine derivatives useful as ligands of the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors, processes for their preparation, their use as medicaments, in particular for the treatment of nervous system pathologies associated with serotonin level deficit, systemic pathologies involving the cardiovascular system, the gastrointestinal tract and the pharmaceutical compositions comprising them.

**Background of the invention**

Over the past 10 years, molecular cloning has revealed 14 serotonin subtypes that have been divided into 7 subfamilies. The large multiplicity of serotonin receptors has been suggested to be a direct result of the evolutionary age of 5-HT system. With the exception of 5-HT<sub>3</sub> receptors which are ligand-gated ion channels, all of receptors are members of the serotonin receptor superfamily belonging to a large class of receptors linked to their effector functions via G-protein. (Gerhardt, C.C. et al., *Brain Res.* 746:207-219, 1997; Hoyer, D. et al., *Neuropharmacol.* 36:419-428, 1997).

In 1994, 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors were discovered on pig nucleus caudatum and cerebellum membranes. Since then, 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors have been observed in the olfactory tubercle, frontal and entorinal cortex, nucleus accumbens, striatum, hippocampus and in the molecular layer of the cerebellum. 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors appear to be almost exclusively present in the brain and in 5-HT projection fields and not in the 5-HT neurons of raphe nuclei suggesting that 5-HT<sub>6</sub> receptors probably have a postsynaptic role. It has been further discovered that

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

5-HT<sub>6</sub> receptors are members of the G-protein superfamily and they are positively coupled to an adenylyl cyclase second messenger system.

Serotonin binding to the 5-HT<sub>6</sub> receptors induces an activation of the adenylyl cyclase enzyme, with concomitant increase of intracellular cAMP levels. The recent discovery of 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors has stimulated research into 5-HT<sub>6</sub>-selective ligands to demonstrate uniqueness of the new receptor subfamily and its own exact clinical significance. It is actually known that many psychoactive drugs (antidepressants, anti-psychotics) exhibit high affinity for 5-HT<sub>6</sub>, however, without selectivity (Monema, F.J. et al., *Molecular Pharmacology* 43:320-327, 1993; Roth, B.L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268, 1403-1410; 1994) and that 5-HT<sub>6</sub> receptors might modulate cholinergic neurotransmission in the central nervous system. Furthermore, 5-HT<sub>6</sub> receptors displayed on GABA-containing neurons in the striatum and on glutamate-containing neurons of hippocampus have been suggested to mediate endogenous serotonin actions. Thus, ligands for 5-HT<sub>6</sub> receptors might be useful to treat: motor disorders, depression, anxiety, mood disorders, memory disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. (Branchek, T.A. and Blackburn, T.P., *Annu. Rev. Pharm. Toxicol.* 40: 319-34, 2000).

5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors were identified in several rodent and human tissues. In rat brain, 5-HT<sub>7</sub> receptors appear with particularly high distribution in hypothalamus, thalamus and hippocampus, while lower 5-HT<sub>7</sub> receptor RNA levels were found in the cerebral cortex, striatum, olfactory bulb and olfactory tubercle. The presence of 5-HT<sub>7</sub> receptor RNA is not limited to the brain, it has also been found in peripheral tissues (spleen, stomach, intestine, heart, coronary artery). 5-HT<sub>7</sub> receptors are functionally coupled to adenylyl cyclase enzymatic system. Pharmacological *in vitro* evidences demonstrate increase of endocellular cAMP levels following 5-HT<sub>7</sub> receptor stimulation. As with 5-HT<sub>6</sub> se-

rotonin receptors, the clinical value of 5-HT<sub>7</sub> receptors is not currently known (Sleight, A.J., Boeza, F.G., Bourne, A., Sibley, D.R., Monsma, F.J., 1997 *DN&P* 10 (4):214-224). It has been suggested that 5-HT<sub>7</sub> receptors might be involved in the mechanisms regulating blood pressure. 5-HT<sub>7</sub> receptors' high distribution on the blood vessels and pharmacological data demonstrating vasodilatation following serotonin binding to the 5-HT<sub>7</sub> receptors suggest utilization of 5-HT<sub>7</sub> ligands as hypotensive agents (Martin, G.R. and Wilson, R., 1995 *British J. Pharmacol.* 114: 383P). Furthermore, it was previously demonstrated that 5-HT<sub>7</sub> receptors, abundantly present in the hypothalamus, are implicated in the control of circadian rhythm of spontaneous neuronal electrical activity in the central nervous system (Lowenberg, T.N. et al., *Neuron* (1993) 11:449-58).

Thus, 5-HT<sub>7</sub> ligands may be modulator agents of many processes regulated by circadian rhythm particularly sleep cycle whose desynchronization induces sleep disorders. Other evidences demonstrate that 5-HT<sub>7</sub> receptors might be involved in the pathogenesis and treatment of depression. The observation that, 5-HT<sub>7</sub> receptor binding sites in rat hypothalamus determine a down-regulation following chronic treatment with antidepressant Fluoxetine, has supported this therapeutic indication (Sleight, A.J. et al., *Mol. Pharm.* (1996), 37: 99-103). The strict classical notions of neurotransmitter disregulation hypothesis that associate depression with a deficiency of available neurotransmitter or supersensitivity of mainly noradrenergic and/or serotonergic receptor systems have recently been expanded to include disturbances in biological rhythm regulation. Impairment of the efficiency of rhythm maintenance or rhythm desynchronization has been suggested by many to lead to mental fatigue and depression (Goodwin F.K., Wirz-Justice A., Wehr T.A., 1982. In Costa Ragni (eds.), *Typical and atypical antidepressants: Clinical practical*).

Although melatonin is generally thought to be a primary modulator of circadian functions, serotonin also plays a critical role, particularly acting on 5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>1b</sub>, 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>7</sub> subtypes in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus (Van Den Pol, A.N., Dudek, F.E., (1993) *Neuroscience* 56:793-811; Mullins, U.L., et al., (1999) *Neuropharmacology* 21, (3) 352-367).

Contemporary localization of 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptor sites, although with different density of distribution, in brain areas (hippocampus, frontal cortex) implicated functionally in the attention and learning processes and that same ability on the part of both receptors to increase endocellular cAMP levels following their stimulation have suggested that agents binding both 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptor might modulate neuronal plasticity mechanism underlying the acquisition and subsequently the learning processes of an individual.

Ligands with contemporary affinity for 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors might have a therapeutic use in conditions requiring an improvement in cognitive processes (Menescu, A., (1999) *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 23 (8):1111-25).

Probable use of 5-HT<sub>7</sub>-ligands in treatment of irritable bowel disease has been suggested by recent evidence. Gastric hypomotility is thought to be one of the mechanisms underlying pathophysiological mechanism of this syndrome and remains an attractive therapeutic target. Actually a new generation of prokinetics includes 5-HT<sub>4</sub> receptor ligands (tegaserod, prucalopride). Preliminary evidence arouses interest in research of 5-HT<sub>7</sub> receptor ligands to be directed toward the above therapeutic target (De Ponti, F., Tonini, M., (2001) *Drugs*, 61 (3):317-332). In fact, the observation that 5-HT<sub>7</sub> receptors mediate smooth muscle relaxation and 5-HT<sub>7</sub> binding sites localization on intestine tissue should suggest therapeutic use of 5-HT<sub>7</sub> receptor ligands.

At the present, compounds with affinity for the 5-HT<sub>2</sub> receptor have been identified belonging to different chemical classes. For example, EP 0 816 861 and EP 0 930 302, Hoffmann-La Roche, describe sulphonamides and benzosulphonate derivatives as selective ligands for the above-mentioned receptors; WO 98/27058, SmithKline Beecham, describe carboxyamide indole derivatives as 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists, whilst WO 98/27081 and WO 99/42465, SmithKline Beecham, describe, amongst others, sulphonamide derivatives, as does US 6,187,805, Merck Sharp and Dohme; WO 00/12623, SmithKline Beecham, describes sulphonate and sulphonamiderivatives; WO 00/37452, Merck Patent, describes sulphonyloxazolylamines; WO 00/63203 and US 6,133,287, Allelix Biopharmaceutical Inc., describe piperidinoindoles as acting as 5-HT<sub>2</sub> antagonists.

Tryptamine derivatives are well-known for several pharmacological uses. WO 97/06140 describes their use for the treatment of pathologies correlated with melatonin disturbances; WO 97/46525 and WO 98/23687 as selective ligands of the 5-HT<sub>1B</sub> receptor and their use in the treatment of migraine; WO 97/48680 for the treatment of vasospasms; WO 98/06695 for dermatological treatments; WO 98/47868 as combined activity antagonists of various subtypes of the 5-HT<sub>1</sub> receptor; WO 00/11619 as selective antagonists of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor; WO 99/51576 for the treatment of nervous disorders associated with the serotonergic system; WO 99/54301 as antibacterial agents; WO 00/37441 for the treatment of cardiovascular, ischaemic, parasitic, inflammatory, neurodegenerative diseases, myopathy and sickle-cell anaemia; WO 00/78716 and WO 00/44721 as active agents on the adrenergic system.

Other tryptamine derivatives are noted for their activity against serotonergic receptors different from 5-HT<sub>2</sub>, for example WO 95/14004, WO 95/24200, WO 98/26922, WO 96/26923, WO 97/13512, WO 99/51576, EP 1023898 and WO 00/52002.

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

Regarding compounds with specific activity against the 5-HT<sub>6</sub> receptor, WO 99/47516, Slassi et al. describe 1-acyl or 1-sulphonylindole substituted at position 3 with an alkylpyrrolidine with affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor. WO 99/65906, Allelix Biopharmaceuticals Inc. discloses bicyclic piperidines and piperazines linked to an indole residue as inhibitors of the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

Patent application WO 00/34242, Virginia Commonwealth University, discloses serotonin derivatives with increased affinity and selectivity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor. Patent application WO 00/63203, Allelix Biopharmaceuticals Inc., discloses 1-acyl or 1-sulphonylindoles, substituted at position 3 with a piperidine, having affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

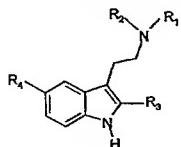
As for the 5-HT<sub>7</sub> receptor, WO 00/37082, SmithKline Beecham, discloses the use of 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonists described in WO 97/29097, WO 98/48681 and WO 97/49695 for the treatment of neuronal degenerations resulting from ischemic events; EP 0 998 923, BASF, discloses the use of 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonists in the prevention of ischemias, in particular infarction; WO 99/54303 and WO 98/00400, Meiji, discloses tetrahydrobenzindoles for the treatment of mental and circulatory disorders.

#### Abstract of the invention

The present invention relates to tryptamine based ligands with affinity for the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors. From a therapeutic point of view, these agents can be used for the treatment of nervous system pathologies, associated with serotonin level deficit, systemic pathologies involving the cardiocirculatory system (hypertension) and gastrointestinal tract (irritable bowel disease).

It is known that many disorders of the central nervous system are effectively treated by the use of drugs which can interact specifically with serotonin receptors, and for this reason, clinically approved for the treatment of migraine, depression, hypertension, psychosis and mental fatigue, sleep disorders and other effects derived from the desynchronisation of circadian rhythms.

It has now been found that compounds of Formula (I)



(I)

wherein:

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, the same or different, are H or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> linear or branched alkyl;

R<sub>3</sub> = C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> linear or branched alkyl;

R<sub>4</sub> = halogen;

have affinity for the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> receptors.

Accordingly, it is an object of the present invention the use of compounds of Formula (I) above and the pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of medicaments useful as ligands of the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonergic receptor, in particular for the treatment of nervous system pathologies associated with serotonin level deficit, systemic pathologies involving the cardiocirculatory system, in particular hypertension; the gastrointestinal tract, in particular irritable bowel disease. Other objects of the present invention are new compounds of Formula (I) from which are excluded compounds where R<sub>4</sub> is fluoro, chloro or bromo,

R<sub>3</sub> is methyl or ethyl, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, the same or different, are hydrogen and methyl; a process for the preparation of said new compounds of Formula (I), their use as medicaments, in particular for the treatment of nervous system pathologies associated with serotonin level deficit, systemic pathologies involving the cardiovascular system, in particular hypertension; the gastrointestinal tract, in particular irritable bowel disease and pharmaceutical compositions containing said compounds as active ingredients.

#### Detailed description of the invention

In the compounds of Formula (I), the terms C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl are intended to mean the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, and all the possible isomers, preferably methyl and ethyl.

For halogens, the meaning is fluoro, chloro, bromo and iodo, preferably chloro and bromo.

Among the Formula (I) compounds, a first preferred group comprises those compounds in which the groups R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are the same, particularly methyl.

A second preferred group comprises Formula (I) compounds wherein R<sub>3</sub> is alkyl, as defined above, in particular methyl or ethyl, and R<sub>4</sub> is chloro. Formula (I) compounds wherein R<sub>4</sub> is chloro have selective affinity for 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor, therefore are useful for the preparation of medicaments useful as ligands of the 5-HT<sub>6</sub>, for example for the treatment of depression, mood disorders, psychosis, schizophrenia, motor disorders, cognitive disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease.

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

A third preferred group comprises Formula (I) compounds wherein R<sub>3</sub> is alkyl, as defined above, in particular methyl, and R<sub>4</sub> is bromo.

Particularly, when R<sub>4</sub> is bromo the molecule also acquires affinity for the 5-HT<sub>7</sub> receptor subtype.

By virtue of this property, the compounds are indicated in the treatment of depression, migraine, hypertension, in particular for the improvement of the individual learning process, to counteract the desynchronisation of the biological rhythms and the many alterations derived therefrom (mental fatigue, depression, sleep disorders).

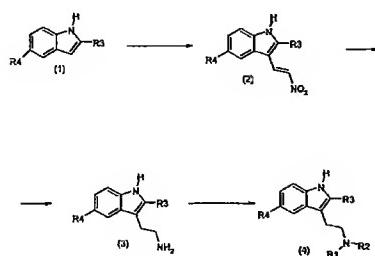
Particularly preferred are the compounds 5-bromo-2-methyl-N,N-dimethyltryptamine (ST 1938), 5-chloro-2-ethyl-N,N-dimethyltryptamine (ST 2253) and 5-chloro-2-methyl-N,N-dimethyltryptamine (ST 1936).

Formula (I) compounds wherein R<sub>3</sub> is methyl, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are the same or different and are hydrogen and methyl are described in Chapman, N.B. et. al., *J. Chem. Soc. 1965; 1424-1428*.

The compounds according to the present invention, can be prepared by the process illustrated in the following scheme according to procedures reported in the literature for analogous compounds (Spadoni, G. et. al., *J. Med. Chem., 1993;36 (25): 4069-74*).

Those of ordinary skill in the art will be able to choose the correct starting compounds and the corresponding reagents and reaction conditions in relation to the desired final product relating to the above mentioned Formula (I).

The process according to the present invention is carried out according to the scheme 1 reported below.



The starting compound, 5-halo-2-alkyl-indole is commercially available or can be prepared by analogy as described in *J. Med. Chem.* 1993, 36, 4069, but see also *JOC* 1994, 59, 6372-6377.

The Formula (1) compound is reacted with 1-dimethylamino-2-nitroethylene, which is commercially available. The molar ratios are not critical, as an example it is convenient to react the compound in equimolar amounts, even if an excess of one or the other could be envisaged in relation to the different Formula (1) final products. The reaction is carried out in trifluoroacetic acid, at a temperature and for a time that can be chosen in relation to the reagents, their concentrations and the solvents used. Suitably, the reaction can proceed at low temperatures, for example 0°C, up to a temperature compatible with the reaction conditions and the absence or reduced quantities of secondary products or of degradation, and for times from a few minutes to several hours.

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

Compound (2), if desired, is isolated from the reaction medium using conventional techniques known by those skilled in the art, it is then subjected to reduction of the ethyl double bond adjacent to the nitro group, to give the corresponding saturated derivative (3). For the considerations relating to the reaction conditions, those skilled in the art could gain these from the preceding paragraph.

The final step gives the functionalisation of the primary amino group with the groups given in the definitions for R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>. This is done by conventional methods noted in the literature, for example *J. Org. Chem.* 37, 1673-1674 (1972).

The following examples further illustrate the invention.

#### EXAMPLE 1

##### (E)-5-Bromo-2-methyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indole

To a solution of 0.58 g of 1-(dimethylamine)-2-nitroethylene (5 mmol) in 5 mL of trifluoroacetic acid, stirred and cooled to 0°C, 1.05 g (5 mmol) of 5-bromo-2-methyl-indole is added and the resulting mixture is left to react at room temperature, under nitrogen, for 30 minutes. The reaction mixture is then placed into an ice-water bath. The aqueous solution is extracted with ethyl acetate and the organic phase combined, then washed with a saturated bicarbonate solution, and then water and finally dried over anhydrous sodium sulphate. After filtration, the solvent is removed at low pressure, leaving a solid, orange-coloured residue, which is then suspended in an ethyl acetate - ether mixture and filtered.

Yield: 89%

R<sub>f</sub> = 0.3 (cyclohexane/EtOAc : 1)

M.p.: 196 - 198°C (dec.)

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.59 (s, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 8.06 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 13.2 Hz)  
EIMS: m/z 280, 282 (M<sup>+</sup>), 154 (100)

**5-hromo-2-methyltryptamine hydrochloride**

A solution of nitroethenylindole (2) (1.7 g, 6 mmol), in 25 mL of anhydrous THF, is added dropwise to a suspension, under nitrogen at 0°C, of LiAlH<sub>4</sub> (1.2 g, 36 mmol) in THF (6.5 mL) and the resulting mixture is stirred for 5 hours at room temperature. After cooling to 0°C, the excess LiAlH<sub>4</sub> is destroyed by the careful addition of water and the resulting suspension filtered through celite. The solvent is evaporated under vacuum, the residue acidified with 2N HCl and then partitioned with water and ethyl acetate. The aqueous phase is then alkalized with 6N NaOH and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under vacuum. The resulting free amine is then transformed into the hydrochloride salt by the addition of a solution of HCl in anhydrous methanol. The salt is then purified by crystallization in ethyl acetate.

Yield: 69%.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.33 (e, 3H), 7.09 (dd, 1H, J = 1,9 and J = 8,3 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7.94 (br, s, 3H), 11,15 (s, 1H), 7.94 (br, s, 3H), 11.15 (s, 1H).

**5-bromo-2-methyl-N,N-dimethyltryptamine (ST 1988)**

A 40% solution of HCHO (0.95 mL) in 16 mL of MeOH, is added dropwise to a stirred solution of 5-bromo-2-methyltryptamine (0.8 g, 3.16 mmol), AcOH (0.47 mL) and NaCNBH<sub>4</sub> (0.35 g). This is let to react for 2.5 hours at room temperature under stirring; 5 mL of an aqueous saturated solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> is then added; methanol is evaporated under vacuum and the aqueous phase extracted with ethyl acetate.

The organic phases are dried over anhydrous sodium sulphate, and after evaporation of the solvent under vacuum an orange coloured oil is obtained, which is purified by filtration through silica gel and subsequent crystallisation from dichloromethane-hexane.

Yield: 56%

M.p.: 135-136°C

Rf = 0,52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TFA 9:0,4:0,4)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,35 (e, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 1,6 e J = 8,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,95 (br s, 1H).

EIMS: m/z 280, 282 (M<sup>+</sup>), 222, 224 (100).

#### EXAMPLE 2

Following the method described and in accordance with the schema and example above, the following compounds were prepared:

(E)-5-chloro-2-methyl-3-(2-nitroathenyl)-1H-indola

Orange solid

Yield: 86%;

M.p.: 191-193 °C

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, (acetone-d<sub>6</sub>): δ 2,68 (e, 3H), 7,21 (dd, 1H, J = 1,9 and J = 8,5 Hz), 7,5 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 1,95 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 13,3 Hz); EIMS: m/z 236 (M<sup>+</sup>), 164 (100).

5-chloro-2-methyltryptamine hydrochloride

Beige solid crystalline precipitated from EtOH/Et<sub>2</sub>O.

Yield: 72%

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,33 (e, 3H), 6,97 (dd, 1H, J = 1,9 and J = 8,3 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,03 (br, e, 3H), 11,15 (s, 1H).

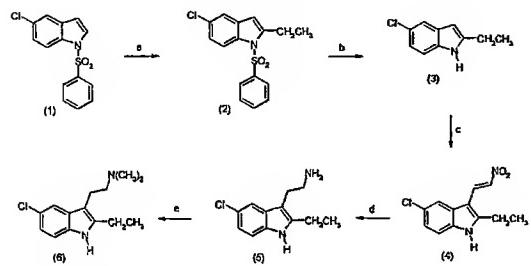
**5-chloro-2-methyl-*N,N*-dimethyltryptamine (ST 1936)**

White solid;

Yield: 75%;

M.p. = 126-127°C

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,35 (s, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 1,9 and J = 8,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,86 (br s, 1H)  
EIIMS: m/z 236 (M<sup>+</sup>), 178 (100).

**EXAMPLE 3**

Reagents: (a) t-BuLi, THF, -20°C; EtI, -78° to room temperature, 2h; (b) 2N NaOH, MeOH, reflux, 40 h; (c) 1-(dimethylamino)-2nitroethylene, TFA, 0°C, 0.5 h; (d) LiAlH<sub>4</sub>, THF, room temperature, 6h; (e) NaCNBH<sub>3</sub>, 40%, HCHO, MeOH, AcOH, room temperature, 2.5h.

***N*-(Benzensulfonyl)-5-chloro-2-ethylindole (2).**

t-BuLi (3.7 mL of 1.7 M solution in pentane) was added dropwise to a solution of *N*-(benzenesulfonyl)-5-chloroindole (1) (*J. Org. Chem.* 1981, 46,

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

3859) (1.6 g, 5.14 mmol) in THF (35 mL) at -70 °C, under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred for 15 min, allowed to warm to room temperature over 20 min, cooled to -70 °C, and treated with a solution of ethyl iodide (0.84 mL, 10.5 mmol) in dry THF (5 mL). The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allowed to warm to room temperature, stirred for 2 h, poured into ice (16 g), and a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and then extracted with ether (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, 8:2) and crystallization from ethylacetate/cyclohexane.

Yield: 80%

M.p.: 108°C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (t, 3H), 3.01 (q, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.39-7.74 (m, 6H), 8.11 (d, 1H)

EIMS: m/z 319 (M<sup>+</sup>); 178, 143 (100%)

**5-Chloro-2-ethylindole (3)**

A mixture of 2 (1.3 g, 4.07 mmol), 2N NaOH (12 mL), and MeOH (62 mL) was refluxed for 40 h. The organic solvent was evaporated and the remaining residue was extracted with EtOAc. The combined extract were washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated *in vacuo* to give a residue which was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, 8:2) and crystallization from ether/cyclohexane.

M.p.= 89°C

Yield 90%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (t, 3H), 2.79 (q, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H)

EIMS: m/z 179 (M<sup>+</sup>); 164 (100)

**(E)-5-Chloro-2-ethyl-3-(2-nitroethenyl)-1H-indole (4)**

The indole 3 (5 mmol) was added to a stirred ice-cooled solution of 1-(dimethylamino)-2-nitroethylene (0.58 g, 5 mmol) in trifluoroacetic acid (5 mL). The mixture was stirred at room temperature under N<sub>2</sub> for 0.5 h and then poured onto ice water. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and then with water. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude orange solid which was suspended in a mixture of EtOAc-Et<sub>2</sub>O and filtered, or chromatographed on silica gel (cyclohexane/EtOAc, 1:1, as eluent).

Yield: 89%

M.p.: 188°C dec.

<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (t, 3H), 3.02 (q, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.72

(d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.68 (br s, 1H)

EIMS: m/z 250(M<sup>+</sup>), 203, 188 (100)

#### 5-Chloro-2-ethyltryptamine (5)

A solution of the nitroethenylindole 4 (6 mmol) in dry THF (25 mL) was added portionwise to a stirred ice-cooled suspension of LiAlH<sub>4</sub> (1.2 g, 36 mmol) in dry THF (65 mL) under nitrogen and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. After cooling to 0°C, the unreacted LiAlH<sub>4</sub> was destroyed by careful addition of water. The resulting mixture was filtered through a Celite® pad; the filtrate was concentrated *in vacuo*, then acidified with 2N HCl and partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase was made alkaline with 6N NaOH and then extracted (3x) with EtOAc; the combined organic layers were washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure to give a crude oily amine.

(oil); EIMS: m/z 222 (M<sup>+</sup>); 192 (100), 177

#### 5-Chloro-2-ethyl-N,N-dimethyltryptamine (6) (ST 2253)

WO 03/000252

PCT/IT02/00398

17.

40% HCHO (0.95 mL) in MeOH (16 mL) was added dropwise to a stirred cooled (0°C) solution of (6) (3.16 mmol), AcOH (0.47 mL) and sodium cyanoborohydride (0.35 g). The resulting mixture was allowed to stir at 25 °C for 2.5 h. A saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) was added, MeOH was removed in vacuo and the aqueous phase was extracted with EtOAc. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was evaporated under reduced pressure to give a crude residue which was purified by filtration on silica gel.

(Amorphous solid); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.3 (t, 3H); 2.42 (s, 6H); 2.55 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 7.06 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H)  
EIMS: m/z 250 (M<sup>+</sup>); 192, 177, 58 (100)

The compounds according to the present invention are ligands of the 5-HT<sub>1</sub>s and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonergic receptors; therefore they are useful as medicaments, in particular for the treatment of nervous system pathologies associated with serotonin level deficit, systemic pathologies involving the cardiocirculatory system (hypertension), the gastro-intestinal tract (irritable bowel disease).

Amongst the pathologies treated with the compounds of the present invention are: migraine, depression, hypertension, psychosis and other processes involved with functional alterations, brought about by the desynchronisation and/or loss of circadian rhythms (wakes/sleep cycle, melatonin synthesis).

Regarding one of the preferred groups of the Formula (I) compounds, in which R<sub>4</sub> is methyl and R<sub>5</sub> is bromo or chloro, and in particular when R<sub>4</sub> is bromo, the molecule gains affinity for the 5-HT<sub>7</sub> receptor subtype. By virtue of this property, use of the compound named ST 1938 is indicated for the treatment of depression, migraine and hypertension, in particu-

lar, to facilitate and improve learning processes of the individuals, and to counteract the desynchronisation of human biological rhythms which bring about mental fatigue, depression and sleep disorders.

Inhibition of binding to 5-HT<sub>5</sub> receptors was determined according to a published method (Monsma, F.J. et al., *Molecular Pharm.*, 1993, 43:320-327). The binding assay has been performed employing rat 5-HT<sub>5</sub> stably transfected to HEK293 (human embryonic kidney cells) with [<sup>3</sup>H]-LSD (lysergic acid diethylamide) as radioligand. Previously, each compound was dissolved in DMSO to prepare 10 mM stock solution, and then dissolved in H<sub>2</sub>O to a final concentration of 0.1 mM. After serial dilutions, eight different concentrations (from 10 μM to 0.001 nM) in duplicate were employed to obtain a competition curve by which to evaluate binding affinity for 5-HT<sub>5</sub> receptor of each test compound. Experimental conditions provided for: 2 nM [<sup>3</sup>H]-LSD, 100 μM serotonin creatinine sulfate to define non-specific binding and 60 minutes, at 37° C, for incubation of each sample. Following incubation, the membranes were rapidly filtered under vacuum through glass fiber filters (GF/B, Packard). Bound radioactivity was measured with a scintillation counter (Topcount, Packard) using a liquid scintillation cocktail (Microscint 0, Packard). The IC<sub>50</sub> of each compound were determined by non-linear regression analysis of the competition curves using Hill equation curve fitting. Then, these values were employed to calculate inhibition constant (Ki) values by which each test compound affinity for 5-HT<sub>5</sub> receptor was expressed. The Ki value was defined by the Cheng Prusoff equation:  $Ki = IC_{50}/1 + ([L]/Kd)$  in which IC<sub>50</sub> value is that concentration (nM) of test compounds by which 50% of specific radioligand is displaced from receptor, [L] is the concentration of the specific radioligand in assay and the Kd is the affinity of radioligand for the receptor.

Displacement experiments were carried out in order to determine the affinity of the substance to the 5-HT<sub>7</sub> receptor, according to published

method (Shen, Y. et al. (1993) *Journal Biological Chemistry* 268: 18220-18204). For the performance of the test, human 5-HT<sub>7</sub> receptor stably transfected to CHO cells (human ovarian cells) were employed and [<sup>3</sup>H]-LSD (4 nM) as radioligand. Further experimental conditions provided for 10 μM serotonin as non-specific ligand and 120' at 22° C for incubation of each sample. The respective test compounds were investigated at 8 different concentrations (from 10<sup>-5</sup> M to 10<sup>-12</sup> M) in duplicate, to obtain full competition curve. Each compound was previously dissolved in DMSO to obtain a 10<sup>-3</sup> M stock solution, and then dissolved in H<sub>2</sub>O to final concentration of 10<sup>-4</sup> M. The binding reaction of each test compound was interrupted by a rapid filtration under vacuum through glass fiber filters (GF/B, Packard). The filters were then washed several times with an ice-cold buffer. Bound radioactivity was measured with a scintillation counter (Topcount, Packard) using a liquid scintillation cocktail (Microscint 0, Packard). As described above, IC<sub>50</sub> values were determined by non-linear regression analysis of each competition curve and Ki values were calculated from the Chen Prusoff equation (Ki=IC<sub>50</sub>/(1+L/Kd)).

In table 1, 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> binding affinity values of each test compound are reported.

Table 1

Affinity for 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>

Compounds	5-HT <sub>6</sub>		5-HT <sub>7</sub>	
	IC <sub>50</sub> (nM)	Ki (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)	Ki (nM)
ST 1936	62	31	527	168
ST 1938	62	32	138	47
ST 2253	52	26	>1000 nM	>1000 nM
Serotonin	171	87	0.64	0.19

ST 1936, ST 1938, ST 2253 display high affinity for rat recombinant 5-HT<sub>6</sub> receptor. In addition, their binding affinity is also greater than that observed for Serotonin.

Among these compounds, the one named ST 1938 also displays highest affinity for human recombinant 5-HT<sub>7</sub> receptor, whereas ST 1936 and ST 2253 show respectively moderate and negligible affinity.

Selected compounds were examined to determine their specificity of binding to 5-HT<sub>6</sub> receptor. Previously, binding affinity for other serotonin sites was evaluated.

In table 2, the affinity values (Ki, nM) of selected compounds to several serotonin subtypes are represented.

Table 2

	Affinity (Ki, nM)			
	ST 1936	ST 1938	ST 2253	Reference Compounds
5-HT <sub>6</sub>	31	32	26	serotonin 171
5-HT <sub>7</sub>	168	47	>1μM	serotonin 0,19
5-HT <sub>1a</sub>	>1μM	947	1μM	5-OH-DPAT 3
5-HT <sub>1b</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	serotonin 15,4
5-HT <sub>1d</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	serotonin 1,41
5-HT <sub>2a</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	Ketanserin 0,93
5-HT <sub>2b</sub>	>1μM	164	84	serotonin 16
5-HT <sub>2c</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	mesulergine 0,56
5-HT <sub>3</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	MDL72222 10,3
5-HT <sub>4</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	serotonin 57,5
5-HT <sub>5a</sub>	>1μM	>1μM	>1μM	serotonin 156
5-HT transporter	>1μM	>1μM	>1μM	zimelidine 9,28

It is shown that the compounds ST 1936 and ST 2253 are able to bind, selectively, 5-HT<sub>6</sub> receptors. Furthermore, 5-HT<sub>6</sub> receptor binding specificity of ST 1936 and ST 2253 was examined after evaluating binding affinity to some receptors related to other neurotransmitters.

ST 1936 and ST 2253 were examined at 23 sites. At most of these receptors the selected compounds displayed negligible affinity. In particular, affinity values of ST 1936 and ST 2253 appeared similar or greater than 1000 nM for the following receptors: alpha<sub>1a</sub> and beta<sub>1</sub> adrenergic; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> dopaminergic; NMDA, muscarinic (non-selective); N neuronal ( $\alpha$ -BGTX-sens.), N neuronal ( $\alpha$ -BGTX-ins.) nicotinic, H<sub>1</sub> histaminergic, opiate (non-selective), V<sub>1a</sub>, V<sub>1b</sub>, V<sub>2</sub> of vasopressin, ML<sub>1</sub> and ML<sub>2</sub> of melatonin, NA transporter, DA transporter. Further the compounds displayed moderate affinity for alpha<sub>2b</sub> adrenergic receptor 53 nM and 69 nM respectively for ST 1936 and ST 2253. However, interaction capability for alpha<sub>2b</sub> receptors of selected compounds were about 2 fold and 3 fold lower than that was evaluated for 5-HT<sub>6</sub> receptor. Whole data demonstrate that the compounds ST 1936 and ST 2253 have a selective affinity for 5-HT<sub>6</sub> receptor.

Relatively to selected compound named ST 1938 which appeared with mixed activity for 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptors, it displayed negligible affinity (K<sub>i</sub> > 1000 nM) for these sites: H<sub>1</sub>; NMDA; PCP; muscarinic receptors; nicotinic receptors, opiate; vasopressin V<sub>1</sub> and V<sub>2</sub>; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; DA transporter, NA transporter.

A further object of the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising, as active ingredient, at least one Formula (I) compound, singularly or in association with one or more other Formula (I) compounds, or said Formula (I) compound/s in association with other active ingredients used in the treatments of the pathologies described herein, for example other products with activities for the 5-HT<sub>6</sub> and/or

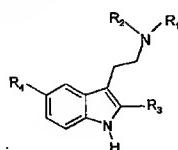
5-HT<sub>2</sub> serotoninergic receptors, either as separate dosage or in forms adapted for combined therapy. The active ingredient according to the present invention will be mixed with the appropriate vehicles and/or excipients commonly used in pharmaceutical techniques, as for example, those described in *Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook*, latest edition. The compositions according to the present invention will contain a therapeutically effective amount of the active ingredient. The dosage will be determined by those skilled in the art, for example the clinic or the doctor according to the type of pathology being treated and the conditions of the patients, or in accordance with the administration of other active ingredients.

Examples of pharmaceutical compositions are those which allow oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous, transdermal administration.

Pharmaceutical compositions suited to this purpose are pills, rigid or soft capsules, powders, solutions, suspensions, syrups, solid forms for extemporaneous liquid composition. Compositions for parenteral administration are, for example, all the injectable forms, whether intramuscular, intravenous, subcutaneous, in the form of solutions, suspensions and emulsions. Liposomal formulations are also mentioned. Controlled release forms of the active ingredient are also included, both for oral administration, such as those coated with the appropriate coating materials, microencapsulated powders, cyclodextrin complexes, and depot forms such as for subcutaneous use or for use as implants.

**CLAIMS**

1. Use of Formula (I) compounds



(I)

wherein:

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, the same or different, are H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear or branched alkyl;  
R<sub>3</sub> = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear or branched alkyl;  
R<sub>4</sub> = halogen;  
and of the pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of medicaments, useful as ligands of the 5-HT<sub>6</sub> and/or 5-HT<sub>7</sub> serotonergic receptor.

2. The use according to claim 1, wherein said medicaments are used in the treatment of nervous system pathologies associated to serotonin level deficit, systemic pathologies involving the cardiovascular system, and the gastrointestinal tract.

3. The use, according to claim 2, wherein said medicaments are useful in the treatment of hypertension.

4. The use according to claim 2, wherein said medicaments are useful in the treatment of irritable bowel disease.

5. The use according to claim 1, wherein said medicaments are useful in the treatment of migraine, depression, hypertension, psychosis and symptoms arising from the desynchronisation and or loss of circadian rhythms (wake/sleep cycles and melatonin synthesis).

6. The use according to claim 1, wherein said medicaments are ligands of the 5-HT<sub>2</sub> serotonergic receptor and are useful in the treatment of depression, mood disorders, psychosis, schizophrenia, motor disorders, cognitive disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease.

7. The use according to claim 1, wherein in the compounds of Formula (I) R<sub>1</sub> is equal to R<sub>2</sub>.

8. The use according to claims 1 or 4, wherein in the Formula (I) compound, R<sub>3</sub> is methyl and R<sub>4</sub> is bromo or chloro.

9. The use according to claims 1 or 5, wherein in the Formula (I) compounds (I) R<sub>4</sub> is bromo.

10. The use according to claim 9, wherein the Formula (I) compound is 5-bromo-2-methyl-N,N-dimethyltryptamine.

11. The use according to claims 1 or 6, wherein in the Formula (I) compounds (I) R<sub>4</sub> is chloro.

12. The use according to claim 11, wherein the Formula (I) compound is 5-chloro-2-methyl-N,N-dimethyltryptamine or 5-chloro-2-ethyl-N,N-dimethyltryptamine.

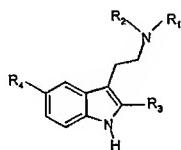
13. The use according to claim 9, wherein said medicaments are useful as ligands of the 5-HT<sub>2</sub> serotonergic receptor.

14. The use according to claim 11 or 12, wherein said medicaments are useful as ligands of the 5-HT<sub>6</sub> serotonergic receptor.

15. The use according to claim 13 for the preparation of medicaments useful in the treatment of depression, migraines and hypertension, in particular to assist or improve the individual learning processes and to counteract the desynchronisation of human biological rhythms giving rise to mental fatigue, depression and sleep disorders.

16. The use according to claim 14 for the preparation of medicaments useful in the treatment of depression, mood disorders, psychosis, schizophrenia, motor disorders, cognitive disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease.

17. Formula (I) compounds



(I)

wherein:

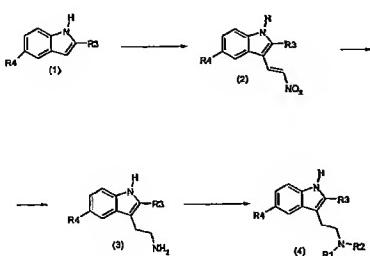
R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, the same or different, are H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

R<sub>3</sub> = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

R<sub>4</sub> = halogen,

and pharmaceutically acceptable salts thereof, with the proviso that when R<sub>4</sub> is fluoro, chloro or bromo, R<sub>3</sub> is methyl, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, either the same or different, are not H or methyl.

18. Process for the preparation of the compounds according to claim 17, according to the following scheme:



19. The use of the compounds according to claim 17 as medicaments.

20. Pharmaceutical compositions comprising at least one compound of claim 17 as the active ingredient, admixed with pharmaceutically acceptable vehicles and/or excipients.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IT 02/00398
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/405 C07D209/16 A61P1/00 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 34242 A (GLENNON RICHARD A ;ROTH BRYAN L (US); UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH () 15 June 2000 (2000-06-15) page 6, line 4 -page 7	1-20
X	LEE M ET AL: "5-TMG SEROTONIN RECEPTOR BINDING AFFINITIES OF N1-BENZENESULFONYL AND RELATED TRYPTAMINES" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHAUSER, BOSTON, US, vol. 4, no. 10, 2000, pages 230-242, XP001079522 ISSN: 1054-2523 table 2	1-20
A	WO 00 63203 A (ALLELIX BIOPHARMA) 26 October 2000 (2000-10-26) page 1 -page 2, line 17	1-20
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family numbers are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *C* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the priority date of another document (as opposed to its own priority date, as reported) *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
*T* later document published after the international filing date of the application and in connection with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken in combination with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
10 September 2002	25/09/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5516 Patentian 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 681 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Usue111, A	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (Use 19/21)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IT 02/00398
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22) page 1 -page 3, line 7 page 17, line 7 -page 17, line 9	1-20
A	EP 0 937 715 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 25 August 1999 (1999-08-25) page 4, line 1 -page 4, line 24 page 37, line 15 -page 37, line 30	1-20
A	N.B. CHAPMAN; K. CLARKE; H. HUGHES: "Synthesis of some 5-substituted-2-methyltryptamines and their N-mono- and N,N-dialkyl derivatives" J. CHEM. SOC., February 1965 (1965-02), pages 1424-1428, XP001099092 page 1427; table 3	17

1

Form PCT/ISA/210 (continuation or second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			
			International Application No PCT/IT 02/00398
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0034242	A 15-06-2000	AU 2356200 A EP 1149078 A1 US 2002103382 A1 US 2002103383 A1 WO 0034242 A1	26-06-2000 31-10-2001 01-08-2002 01-08-2002 15-06-2000
WO 0063203	A 26-10-2000	WO 0063203 A1 AU 3403599 A EP 1173432 A1	26-10-2000 02-11-2000 23-01-2002
WO 0112629	A 22-02-2001	AU 6310300 A EP 1204662 A1 WO 0112629 A1	13-03-2001 15-05-2002 22-02-2001
EP 0937715	A 25-08-1999	EP 0937715 A1 NO 986141 A US 6355642 B1 CA 2259218 A1 WO 9800400 A1	25-08-1999 17-02-1999 12-03-2002 08-01-1998 08-01-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード（参考）
A 61 P 25/00	A 61 P 25/00	
A 61 P 25/06	A 61 P 25/06	
A 61 P 25/18	A 61 P 25/18	
A 61 P 25/20	A 61 P 25/20	
A 61 P 25/24	A 61 P 25/24	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 パトリツィア・ミネッティ

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30, 400、シグマ  
ータウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 マリア・アッスンタ・ディ・チェサレ

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30, 400、シグマ  
ータウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 ジョルジョ・タルツィア

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30, 400、シグマ  
ータウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 ジルベルト・スパドーニ

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30, 400、シグマ  
ータウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 MA04 MA52 MA55 NA14 ZA08 ZA12

ZA18 ZA36 ZA42

4C204 CB03 DB03 DB13 EB03 FB01 GB24